

中華民國經濟部智慧財產局

INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE
MINISTRY OF ECONOMIC AFFAIRS
REPUBLIC OF CHINA

SAC
B-2
12001

JC971 U.S. PTO
09/880801
06/15/01

茲證明所附文件，係本局存檔中原申請案的副本，正確無訛，
其申請資料如下：

This is to certify that annexed is a true copy from the records of this
office of the application as originally filed which is identified hereunder：

申請日：西元 2000 年 12 月 13 日
Application Date

申請案號：089126609
Application No.

申請人：陳淑慧、李國賓
Applicant(s)

局長
Director General

陳明邦

發文日期：西元 2001 年 2 月 21 日
Issue Date

發文字號：09011002502
Serial No.

申請日期：

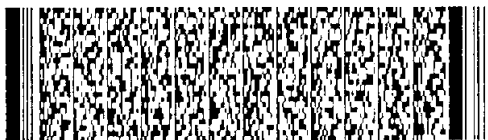
案號：

類別：

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統
	英 文	
二、 發明人	姓 名 (中文)	1. 陳淑慧 2. 林倫鴻 3. 宋旺洲 4. 李國賓
	姓 名 (英文)	1. 2. 3. 4.
	國 籍	1. 中華民國 2. 中華民國 3. 中華民國 4. 中華民國
	住、居所	1. 台南市大學路一號國立成功大學化學系 2. 台南市大學路一號國立成功大學化學系 3. 台南市大學路一號國立成功大學化學系 4. 台南市大學路一號國立成功大學工程科學系
三、 申請人	姓 名 名稱 (中文)	1. 陳淑慧 2. 李國賓
	姓 名 名稱 (英文)	1. 2.
	國 籍	1. 中華民國 2. 中華民國
	住、居所 (事務所)	1. 台南市大學路一號國立成功大學化學系 2. 台南市大學路一號國立成功大學工程科學系
	代表人 姓 名 (中文)	1. 2.
	代表人 姓 名 (英文)	1. 2.



申請日期：	案號：
類別：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

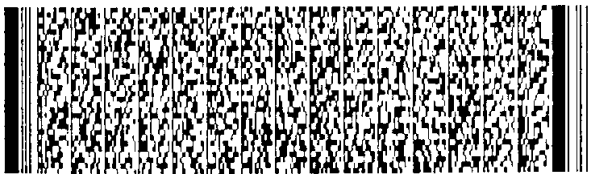
一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人	姓 名 (中文)	5. 黃冠瑞 6. 楊重熙
	姓 名 (英文)	5. 6.
	國 籍	5. 中華民國 6. 中華民國
	住、居所	5. 台南市大學路一號國立成功大學工程科學系 6. 南投縣埔里鎮大學路一號國立暨南大學應用化學系
三、 申請人	姓 名 (名稱) (中文)	
	姓 名 (名稱) (英文)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代表人 姓 名 (中文)	
	代表人 姓 名 (英文)	



四、中文發明摘要 (發明之名稱：具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統)

本發明係有關於一種具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統，特別是將前述晶片式電泳連接動力驅動之流動式進樣裝置將樣品導入晶片式電泳裝置中，前述晶片係可透過衍生化方法將晶片上之進樣槽進行表面修飾以避免注入之樣品吸附於進樣槽之管壁，進而提高樣品進樣速率及減少樣品之交叉污染，本發明利用晶片上持續的流體分流及電壓調控的方式配合偵測單元、訊號擷取單元及訊號處理單元，使樣品能進行即時、快速的連續式分析且不受其他時間樣品的干擾。

英文發明摘要 (發明之名稱：)



本案已向

國(地區)申請專利

申請日期

案號

主張優先權

無

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼

無

五、發明說明 (1)

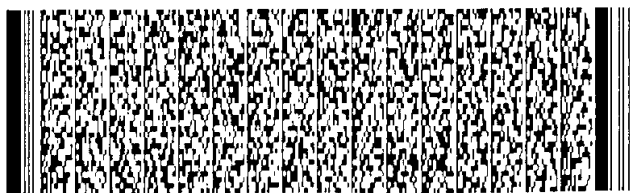
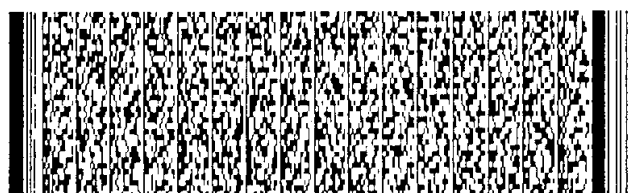
[發明之技術領域]

本發明係有關於一種具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統，特別是將前述晶片式電泳連接動力驅動之流動式自動進樣裝置將樣品導入晶片式電泳裝置中，前述晶片係可透過衍生化方法將晶片上之進樣槽進行表面修飾

(surface modification) 以避免注入之樣品吸附於進樣槽之槽壁，進而提高樣品進樣速率及減少樣品之交又污染 (cross contamination)，本發明利用晶片上持續的流體分流及電壓調控的方式配合偵測單元、訊號擷取單元及訊號處理單元，使樣品能進行即時、快速的連續式分析且不受其他時間樣品的干擾。

[發明背景]

毛細管電泳 (Capillary electrophoresis, CE) 自發展以來，以其快速的分離時間、微量的樣品注射體積、高靈敏度以及儀器操作的便利性等優越條件，已廣泛的應用在各種分析領域 [R. Kuhn, S. Hof. Kuhn, Capillary Electrophoresis: Principles and Practice, 1993, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg N.Y. (U.S.A.)]，尤其近幾年來生物科技的快速發展，毛細管電泳所發展出來的分析技術，更是大量應用在以去氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 分析為基礎的研究 [Roche, M.E.; Oda, R.P.; Landers, J.P. BIOTECHNOLOGY PROGRESS, 1997, 13, 659-668]。隨著生化科技及半導體製程技術的進步，1992年Manz將毛細管電



五、發明說明 (2)

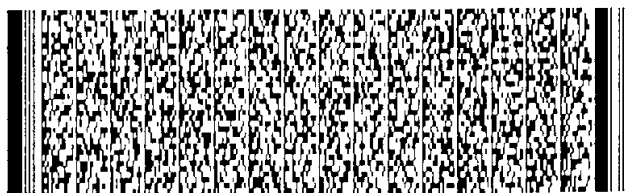
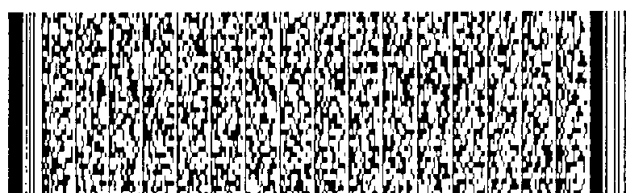
泳微小化應用於微晶片上進行樣品分離之實驗[Manz, A.; Harrison, D.J.; Verpoorte, E.M.J.; Fettingner, J.C.; Paulus, A.; Ludi, H.; Widmer, H.M.J.

Chromatogr. 1992, 593, 253-258], 因此將傳統之毛細管電泳技術推進到另一層更高科技之領域-晶片式電泳。

由於半導體製程技術的純熟，使得晶片之設計上具有廣泛的變異性，可根據不同的需求而設計出各式各樣的晶片，此類晶片製程之技術已被廣泛地報導。晶片式電泳對於微量物種的分析具有高效率的分析方法[K. Seiler, D. Jed Harrison, A. Manz. Analytical Chemistry 65(1993), 1481]，例如：將純化過的樣品（如：經過聚合酶鍊反應 (polymerase chain reaction, PCR) 放大後的去氧核糖核酸 (DNA) 產物、酵素和受質、抗體和抗原）置於晶片樣品槽內進行分析等相關之報導[N.-H. Chiem, D.J.

Harrison. Electrophoresis 19 (1998), 3040]; [N.-H. Chiem, D.J. Harrison. Clinical Chemistry 44(3)591]。

然而，前述晶片式電泳之設計仍無法對樣品進行連續式取樣分析，且有鑑於傳統毛細管電泳對於連續樣品的分析時需具備一複雜之介面設計，而此複雜之介面會造成許多實驗的變異性，包括：(1) 流析液出口端和毛細管入口端之間的距離，(2) 檔閘流速 (gate valve flow rate) 的控制及(3) 停止檔閘流速與開始注入透析樣品的遲滯時間．．．等皆會導致實驗結果之變異，故本發明係提供一

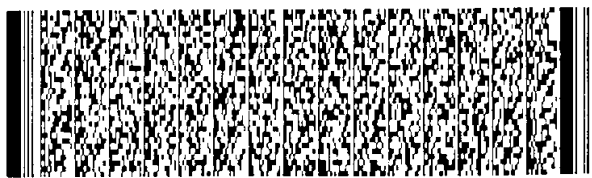
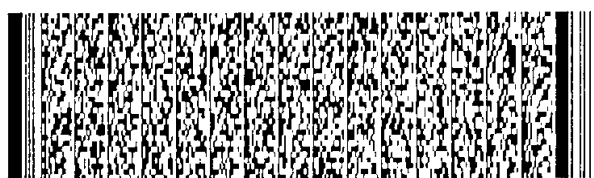


五、發明說明 (3)

種晶片式電泳裝置及其分析系統以改善習知技術之缺失，進而建立一套能對連續性樣品進行快速且即時分析之系統。

[發明概述]

有鑑於習知技術對於樣品分析操作及使用上之缺陷及弊端，本發明係提供一種具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統，其主要包括一晶片式電泳裝置、一自動進樣裝置，係為一動力驅動之流動式自動進樣裝置、一偵測單元、一訊號擷取單元及一訊號處理單元，其中前述之流動式自動進樣裝置係包含下列兩種模式：連續取樣模式及定體積分段取樣模式，前述連續取樣模式例如：透過微透析方式 (Microdialysis) 對動物樣品進行連續即時之取樣；前述定體積分段取樣模式，例如：使用具有不同體積之注射器將定體積之樣品導入晶片中。另外，前述晶片係可透過衍生化方法將晶片上之進樣槽進行表面修飾以避免注入之樣品吸附於進樣槽之槽壁，進而提高樣品進樣速率及減少樣品之交叉污染；本發明之一種具有連續樣品分析功能之具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統，係將前述晶片式電泳裝置連接前述動力驅動之流動式自動進樣裝置，利用晶片上持續的流體分流及電壓調控方式控制樣品導入前述晶片式電泳裝置後，再配合前述偵測單元偵測樣品產生之訊號，並將前述訊號透過前述訊號擷取單元由類比訊號轉換為數位訊號再由前述訊號處理單元輸出資料，前述資料係為樣品分析之數據，藉此分析數據以提供研究單位及醫療



五、發明說明 (4)

單位進行後續相關之研究工作。

[圖式之簡單說明]

圖一係本發明之具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統之儀器裝置圖。

圖二係本發明之偵測單元之示意圖。

圖三(A)及圖三(B)係分別為本發明之晶片之上板與下板之立體圖。

圖四係本發明之晶片式電泳裝置連接自動進樣裝置(定體積分段取樣模式)之示意圖。

圖五(A)、圖五(B)、圖五(C)係分別代表本發明之晶片式電泳裝置之進樣過程之示意圖。

圖六(A)、圖六(B)係分別代表本發明之晶片式電泳裝置經圖五(A)、圖五(B)、圖五(C)之進樣過程後施加電壓控制之樣品流向示意圖。

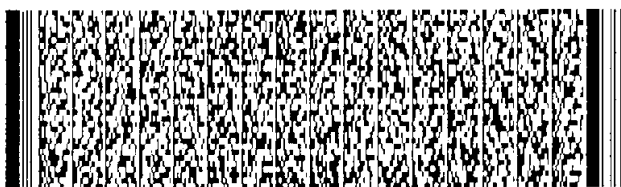
圖七係本發明之具有晶片式電泳裝置偵測流速和抑制電壓關係之示意圖。

圖八係本發明之具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統之流速與臨界抑制電壓之關係圖。

圖九係本發明之具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統偵測點之示意圖。

圖十係本發明之具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統對於連續取樣之再現性之測試圖。

圖十一係本發明實施例之晶片下板溝槽之幾何結構圖。



五、發明說明 (5)

圖十二係本發明之具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統對於不同濃度之同一樣品定體積分段取樣之測試圖。

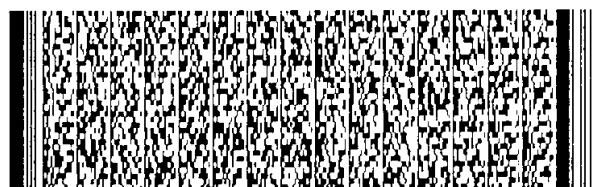
圖十三係顯示本發明之晶片結合衍生化裝置之示意圖。

圖十四係顯示本發明偵測衍生化後之晶片樣品進樣狀態之示意圖。

圖十五係顯示本發明使用不同衍生化條件之晶片進樣之測試圖。

[主要元件符號對照說明]

- | | | |
|--------|-----|--------|
| 1 | --- | 自動進樣裝置 |
| 2 | --- | 晶片 |
| 3 | --- | 電源供應器 |
| 4 | --- | 偵測單元 |
| 5 | --- | 訊號擷取單元 |
| 6 | --- | 訊號處理單元 |
| 7、8、9 | --- | 偵測點 |
| 10 | --- | 連接管 |
| 11 | --- | 幫浦 |
| 12 | --- | 注射器 |
| 13 | --- | 加熱平台 |
| 21 | --- | 上板 |
| 22 | --- | 下板 |
| 23、23' | --- | 孔洞 |
| 24 | --- | 進樣槽 |



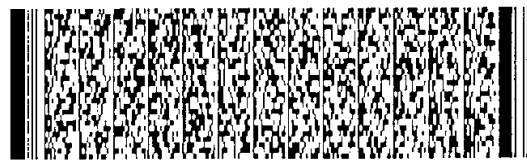
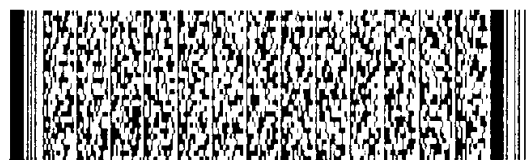
五、發明說明 (6)

- 25 --- 分離槽
- 26 --- 連接槽
- 31 --- 電極線
- 32 --- 電極
- 41 --- 光源
- 42 --- 激發濾片
- 43 --- 分光鏡
- 44 --- 放射濾片
- 45 --- 針孔
- 46 --- 光電倍增管
- 100 --- 具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統
- 101 --- 訊號線
- 102 --- 光線行進方向
- 200 --- 晶片式電泳裝置

[發明之詳細說明]

本發明係有關一種具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統100，其諸多優與特徵將從下述詳細說明並配合圖式得到進一步的瞭解。

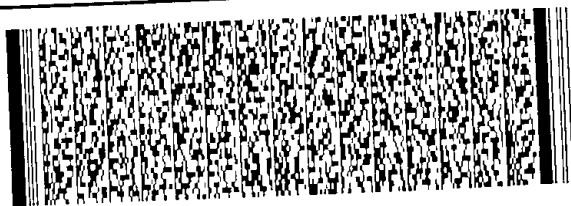
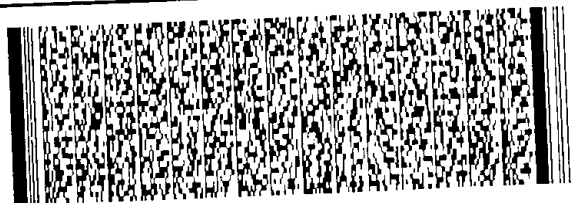
首先參考圖一，係顯示本發明之具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統100之儀器裝置圖，其主要包括自動進樣裝置1其係為一動力驅動之流動式自動進樣裝置、晶片2、電源供應器3、偵測單元4、訊號擷取單元5及訊號處理單元6。操作時將欲分析之樣品經自動進樣裝置1將樣品經連接管10銜接之晶片2上板21之孔洞23'其中一個孔洞導入晶



五、發明說明 (7)

片2中；透過前述電源供應器3之電極線31連接放置於孔洞23中之電極32，以電壓調控的方式控制樣品進入偵測位置後再經由偵測單元49(光學偵測單元)偵測樣品訊號(圖一中編號102係表示光行進之方向)，透過訊號線101傳輸至訊號擷取單元5並利用訊號擷取單元5將前述偵測單元4之偵測之樣品訊號由類比訊號轉為數位訊號，該訊號經由訊號線101輸出至前述訊號處理單元6，再由前述訊號處理單元6輸出樣品分析之數據，藉此分析數據以提供研究單位及醫療單位進行後續之相關研究工作。前述電源供應器3可藉由前述訊號處理單元6透過訊號線101控制輸出電壓值或由人工自行操作輸出電壓之大小。

請參圖二，本發明之偵測單元4係一光學偵測單元，其較佳實施例係使用一螢光偵測單元，主要係包含一光源41(例如：汞燈，Olympus，100W)、一透鏡(例如凸透鏡，圖未顯示)、一激發濾片42(Excitation filter)、一分光鏡43(Dichoric mirror)、一放射濾片44(Emission filter)、一針孔45(pinhole，600um)及一光電倍增管46。其偵測方式如下：光源41經由前述激發濾片42(Excitation filter)選取特定之激發波長(圖二中編號102係表示光行進方向)，經由前述分光鏡43(Dichoric mirror)反射經前述透鏡(例如凸透鏡，圖未顯示)聚焦至晶片2上之分離槽25上之偵測點8，分離槽25上偵測點8位置之樣品受到前述光源41照射後產生螢光放射，前述螢光由前述透鏡收集後經分光鏡43(Dichoric mirror)、放射

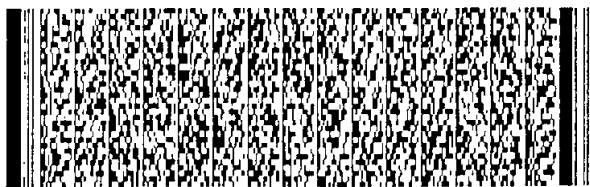
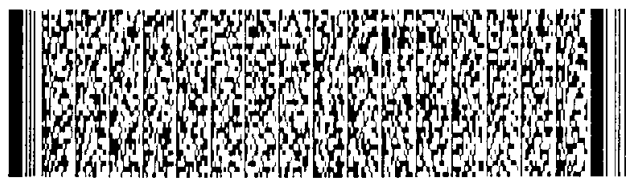


五、發明說明 (8)

濾片44(Emission filter)及一針孔45(pinhole, $600\ \mu\text{m}$)至前述光電倍增管46將樣品訊號放大，之後經前述訊號擷取單元5將類比訊號轉為數位訊號後由前述訊號處理單元6輸出樣品分析後之數據，以供進一步實驗之用。

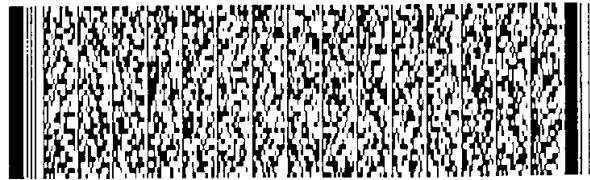
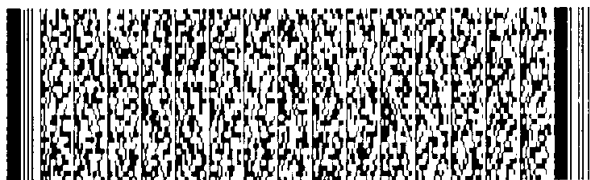
接著參考圖三(A)及圖三(B)，係顯示本發明之具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統100中晶片2之結構圖，其中：圖三(A)係為晶片2之上板21，圖三(B)則為晶片2之下板22。前述上板21設有貫穿前述上板21之複數孔洞23及23' (孔洞直徑例如為 1.5mm)；前述晶片2之下板22包含：至少一個進樣槽24、至少一個分離槽25及至少一個連接槽26。前述晶片2之上板21所設之孔洞23'及23分別對應晶片2之下板22之進樣槽24、分離槽25及連接槽26之兩端，前述連接槽26係為連接前述進樣槽24及分離槽25之管道，前述孔洞23係作為液體儲存槽(reservoir)，用於儲存前述分離槽25及前述連接槽26之液體並放置電極32，配合前述電源供應器3、電極線31、電極32與前述儲存槽內之液體形成電流通路而達到電泳之功能。前述兩孔洞23'其中之一作為樣品之進樣孔時另一孔洞23'則作為廢液排出孔，經前述廢液流出孔將多餘不用之樣品廢液導入廢液槽(圖未顯示)。本發明之晶片2係利用氫氟酸或其他具有相同功效之技術將晶片2之上板21與下板22相結合，以形成完整之晶片2。

本發明之晶片2係可透過衍生化(Derivatized)方法將晶片2上之進樣槽24進行表面修飾(surface



五、發明說明 (9)

modification) 以避免注入之樣品吸附於進樣槽24之槽壁，進而提高樣品進樣速率及減少樣品之交叉污染 (cross contamination)。前述之衍生化方法之步驟如下：請參考圖十三所示，將本發明之晶片2經蒸餾水清洗後，再利用幫浦11 (例如：注射針幫浦 (syringe pump)) 經連接管10連續地將1當量濃度 (N) 的氫氧化鈉 (NaOH) 導入晶片2之進樣槽24中，持續流析數小時 (較佳之時間為3小時)，用以清洗晶片2下板22中之進樣槽24，再以蒸餾水沖洗進樣槽24約30分鐘後使用注射針將丙酮 (Acetone) 注入進樣槽24中淋洗後，將晶片2放置於加熱平台13上，在約60-80℃下 (較佳為80℃) 烘乾晶片2，之後再使用注射針將甲苯 (Toluene) 注入進樣槽24中淋洗後，再利用幫浦11 (例如：注射針幫浦) 經連接管10以固定流速將10%溶於甲苯之二甲基二氯矽烷 (Dimethyldichlorosilane, DMCS) 或三甲基二氯矽烷 (Trimethyldichlorosilane, TMCS) 導入晶片2之進樣槽24中 (其中以10%溶於甲苯之三甲基二氯矽烷 (TMCS) 效果為佳)，並利用加熱平台13於80℃下進行衍生化反應 (較佳之反應時間為1小時)，之後以注射針將甲苯注入進樣槽24中淋洗，將衍生化反應殘留未反應之10%溶於甲苯之二甲基二氯矽烷 (DMCS) 或三甲基二氯矽烷 (TMCS) 清除，再將甲醇填充至晶片2之下板22所設全部溝槽 (即進樣槽24、分離槽25及連接槽26) 並靜置一段時間 (較佳為約5分鐘)，再分別以甲醇、甲苯及丙酮淋洗前述下板



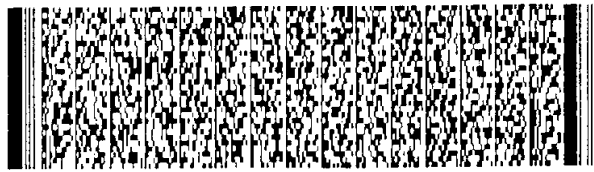
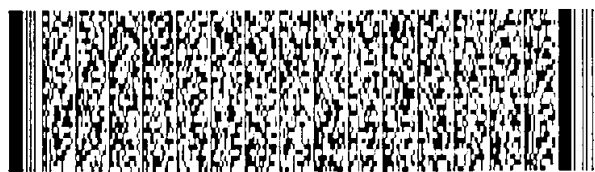
五、發明說明 (10)

22之全部溝槽，最後使用加熱平台13於60~80℃（較佳為80℃）下將晶片2烘乾，即完成衍生化步驟。

前述晶片2經衍生化步驟後樣品進樣之功效可透過下列實施例一證明。

實施例一：

本實施例係比較本發明分別使用四種在不同條件下進行衍生化反應之晶片：未衍生化之晶片（數列1）、在室溫下以10%溶於甲苯之二甲基二氯矽烷（DMCS）衍生化1小時之晶片（數列2）、在室溫下以10%溶於甲苯之三甲基二氯矽烷（TMCS）衍生化1小時之晶片（數列3）及在80℃下以10%溶於甲苯之三甲基二氯矽烷（TMCS）衍生化1小時之晶片（數列4）之樣品進樣效果，其他之實驗條件如下：樣品（Rhodamine B）濃度為 $2 \times 10^{-4} \text{M}$ ，注射之樣品體積為60nL，幫浦11流速為 $5.0 \mu\text{L}/\text{min}$ 。如圖十四所示，本實施例係在未加電壓條件下進行偵測，將樣品填充入注射器12後經由幫浦11將樣品導入進樣槽24中，在偵測點9之位置進行偵測，本實施例之偵測結果如圖十五所示，以樣品進樣速率而言，由數列1（未衍生化之晶片）所示之圖譜，其樣品到達偵測點9所需之時間較數列2至數列4所示之圖譜長；以偵測強度而言，不同衍生化條件之晶片亦產生不同之結果，由數列1至數列4之結果顯示，在80℃下以10%溶於甲苯之三甲基二氯矽烷（TMCS）衍生化1小時之晶片（數列4），其樣品進樣之效果最佳，且由圖十五顯示，經衍生化方法後之晶片因降低樣品吸附於進樣槽24之情



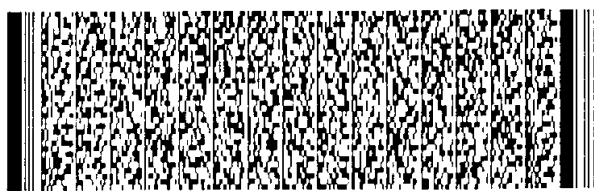
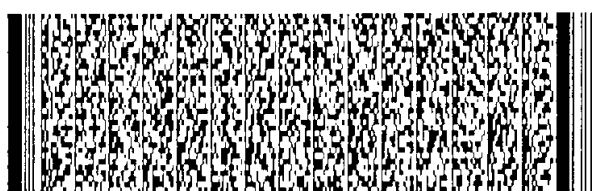
五、發明說明 (11)

形，因此可提高樣品進樣速率及增加樣品偵測之強度。

本發明前述之行生化步驟係可廣泛應用於具有矽醇 (Si-OH) 表面材質之物質 (例如：晶片之溝槽、毛細管)，以避免樣品吸附於物質表面 (例如：槽壁或管壁) 造成污染而影響樣品分析結果，並可增加進樣速率。

本發明之動力驅動之流動式自動進樣裝置1主要包含有兩種進樣模式：連續取樣模式及定體積分段取樣模式，前述連續取樣模式例如：透過微透析方式 (Microdialysis) 將動物樣品連續即時取樣 (in-vivo sampling)，透過前述自動進樣裝置1將連續取得之樣品導入晶片2中進行分析。前述定體積分段取樣模式如圖四所示，其顯示本發明之晶片2連接前述自動進樣裝置1 (定體積分段取樣模式) 之示意圖，主要包含有幫浦11及注射器12，前述注射器12具有定量樣品填充槽 (圖上未顯示，可依實際需要替換體積，如60nL或100nL，...等。樣品進樣過程前係先前述注射器12調至填充模式 (Loading Mode) 並將樣品填充於前述注射器12中之樣品填充槽，再將完成樣品填充之注射器12調至注射模式 (Injection Mode)，利用幫浦11以定流速推動流析液經連接管10' 將前述注射器12中之樣品送出，並透過連接管10由孔洞23' 導入至晶片2之進樣槽24中，透過上述晶片2連接之自動進樣裝置1，可將樣品連續導入晶片2中進行分析。

經由前述之任一種模式進樣後，樣品被導入至晶片2中之狀態如圖五(A)所示，樣品藉由前述自動進樣裝置1導入晶

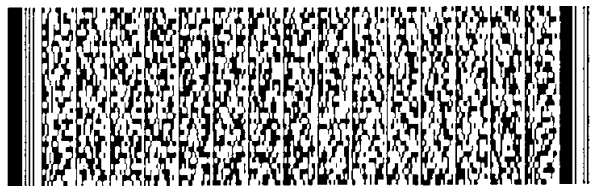
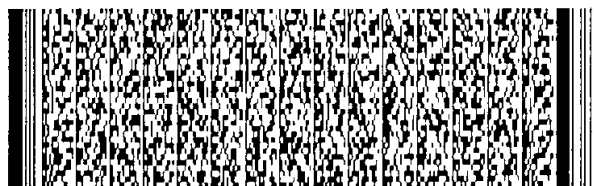


五、發明說明 (12)

片2之進樣槽24，隨著幫浦11帶動之液體流向將樣品導入進樣槽24與連接槽26之交叉處(1)，如圖五(B)所示，當樣品流至交叉處(1)時樣品會依進樣槽24與連接槽26管徑大小比率分流至交叉處a、b、c三個方向之溝槽中，待經一段時間後樣品沿著進樣槽24之c方向流至分離槽25與連接槽26之交叉處(2)，如圖五(C)所示。

如圖六(A)所示，符號G代表接地(Ground)、HV表示高電位(High Voltage)，前述之G、HV係代表連接至前述之電源供應器3之G與HV之處；當樣品流至交叉處(2)時立即由前述電源供應器3施加一定電壓，此時進入交叉處(2)之樣品受到電場作用會從高電位(HV)往低電位(G)移動，即向圖五(A)之a'、b'、c'三個方向移動，其中往b'方向移動之樣品被導入分離槽25中進行分離，而未達交叉處(2)之樣品則因電場的作用下被沖提回進樣槽24。如圖六(B)所示，利用進樣槽24內連續流動之液體將不要的樣品帶至廢液槽(圖未顯示)，如此可避免先前已進入分離槽25進行分離之樣品受到後來進樣槽24之樣品干擾，因為經由電場之作用(即下述之臨界抑制電壓產生之抑制電場)可精確控制樣品之流向，使另一時間區段之樣品不會分流至其他的溝槽造成分析上之干擾。

本發明更進一步探討幫浦11控制之液體流速與臨界抑制電壓之關係(臨界抑制電壓：係指與液體分流流速達成力平衡時所需施加之電壓)，便於爾後進行樣品分析時控制電源供應器3輸出之電壓大小以獲得最佳之分析效果。



五、發明說明 (13)

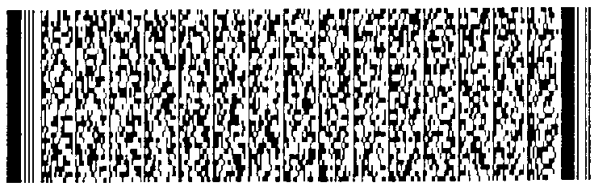
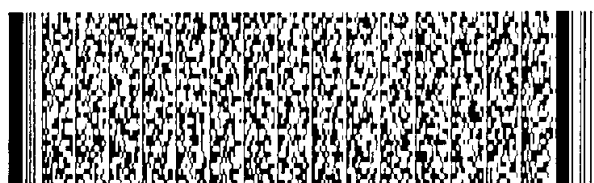
如圖七所示，將樣品透過自動進樣裝置1將樣品導入晶片2之進樣槽24，當樣品到達圖七所示之連接槽26之偵測點7時即被前述之偵測單元4測得樣品訊號，此時立即透過前述電源供應器3施加一電壓，施加電壓所產生之電滲透流(electroosmosis flow)會和壓力誘導產生的分流作用力會相互抵觸，若電滲透流作用力大於壓力誘導的分流作用力時則會將樣品推回進樣槽24，藉著進樣槽24內流動之液體將樣品帶至進樣槽24的另一端並流至廢液槽收集(圖未顯示)，反之，若壓力誘導的分流作用力大於電滲透流作用力，則樣品會持續沿著連接槽26向交叉處(2)移動擴散而造成先前已流入分離槽25之樣品分析之干擾，前述圖七所示之偵測點7之位置係為了進行幫浦11之液體流速與臨界抑制電壓之關係實驗所另外設定之偵測點，然實際進行樣品分析時，偵測點位置需設定於分離槽25介於交叉點(2)與G處之間進行偵測。

根據上述之實驗探討，幫浦11控制之液體流速和臨界電壓之關係如圖八所示，藉由圖八所示之數據結果可設定實施例中之相關操作條件。

為了測試本發明之具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統100透過前述自動進樣裝置1之連續取樣模式操作時其取樣之再現性，將透過下列實施例二進行測試。

實施例二：

實施例二係使用本發明之具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統100(如圖一所示)，樣品為Rhodamine B，設定



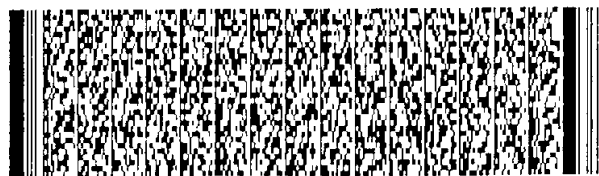
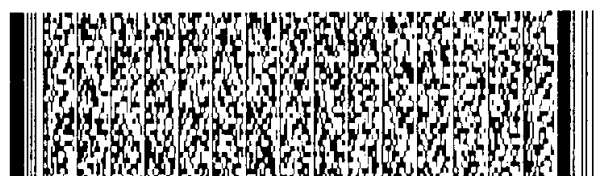
五、發明說明 (14)

實驗條件如下：晶片2之下板22上溝槽之幾何構造如圖十一所示，D1為2cm、D2為1.5cm、D3為4cm、D4為3mm、D5為120 μ m，圖十一所示之進樣槽24、分離槽25及連接槽26深度皆為40 μ m，幫浦流速為5 μ L/min、電壓3.3kv、施加電壓時間48秒、偵測單元係使用螢光偵測系統。

如圖九所示，經由前述連續取樣過程將樣品導入進樣槽24後，樣品會依循前述圖五及圖六說明所述之液體分流方式到達圖九所示之分離槽25之偵測點8，前述偵測點8距連接槽26之距離為例如1.5cm（如圖九所示）透過前述偵測單元4連續偵測樣品訊號並利用前述訊號擷取單元5將前述偵測單元4測得之樣品訊號由類比訊號轉為數位訊號後由前述訊號處理單元6輸出。上述實施例之結果如圖十所示，圖十所示之圖譜係透過前述訊號處理單元6輸出之結果，由前述圖譜顯示，本發明之具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統100對於連續取樣結果能具有良好之再現性。再者，本發明之具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統100，透過前述自動進樣裝置1之定體積分段取樣模式分析不同濃度之同一樣品之應用，將透過下列之實施例三作更進一步之了解。

實施例三：

實施例三說明使用本發明之具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統100（如圖一所示），連續偵測濃度分別為 10^{-5} M、 4×10^{-5} 及 10^{-4} M之相同樣品（Rhodamine B），設定實驗條件如下：晶片2之下板22上溝槽之幾何構造如圖十



五、發明說明 (15)

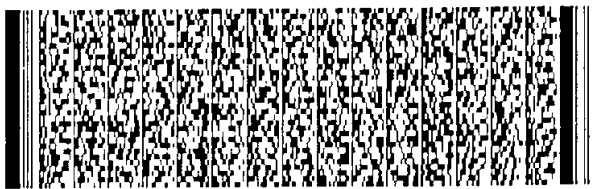
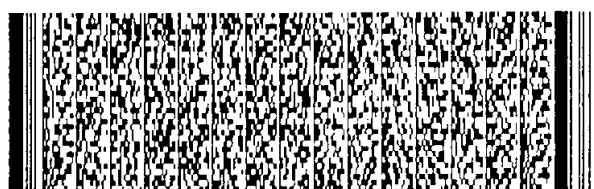
一所示，D1為2cm、D2為1.5cm、D3為4cm、D4為3mm、D5為120 μm ，圖十一所示之進樣槽24、分離槽25及連接槽26深度皆為40 μm ，幫浦流速為5 $\mu\text{L}/\text{min}$ 、電壓1.2kv、施加電壓時間6.5分鐘、樣品注射量60nL、偵測單元係使用螢光偵測系統。

依據上述之實驗條件進行分析之結果如圖十二所示，其中10-5M樣品連續取樣5次後再取樣4 \times 10-5M樣品2次，最後再連續取樣10-4M樣品3次，由圖十一之連續偵測結果顯示，透過本發明之具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統100可對不同濃度之同一樣品進行定體積分段取樣的分析並具有良好之再現性與高靈敏度，且下受到其他時間樣品之干擾。本發明之系統可進一步應用於不同濃度且不同樣品或是不同樣品同一濃度之分析。

當然，本發明之實施範圍只要不脫離本發明之要旨，可進行種種之變更，其保護範圍由以下之申請專利範圍所界定。

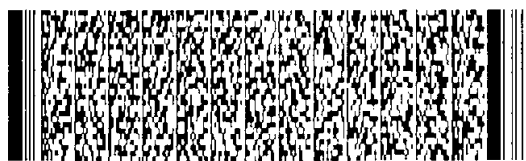
[發明之功效]

本發明係關於一種具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統，特別是透過本發明之動力驅動之流動式自動進樣裝置可有效地對連續樣品進行快速、精確之分析，改善傳統之毛細管電泳對於連續樣品分析之缺點，且藉由本發明晶片式電泳裝置及其分析系統之高靈敏度非常適合分析微量之樣品，且前述晶片係可透過衍生化方法將晶片上之進樣槽進行表面修飾以避免注入之樣品吸附於進樣槽之槽壁，進



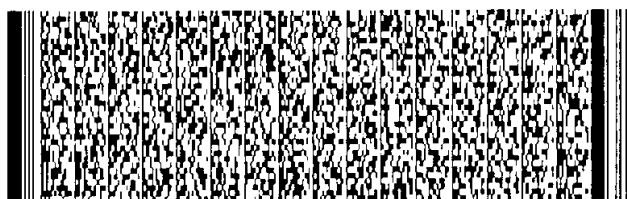
五、發明說明 (16)

而提高樣品進樣速率及減少樣品之交叉污染，且本發明所述之衍生化方法並不限於晶片上之應用，只要不脫離此衍生化方法之目的，可進行種種型態上之應用，因此本發明可被利用於醫療偵測，快速樣品分析及動物樣品之即時取樣(in-vivo sampling)．．．等各種分析領域以增進人類社會之福祉。



六、申請專利範圍

1. 一種具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統，其主要包含：
 - 一自動進樣裝置，係提供樣品填充或導入之用；
 - 一晶片，係提供前述樣品進樣及分離之用；
 - 一電源供應器，係提供一電壓於前述晶片，用以分離前述樣品；
 - 一偵測單元，係偵測前述樣品產生之訊號；
 - 一訊號擷取單元，係擷取前述偵測單元測得之前述樣品訊號；及
 - 一訊號處理單元，係將前述訊號輸出。
2. 如申請專利範圍第1項所述之一種具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統，其中前述之自動進樣裝置係為一動力驅動之流動式自動進樣裝置。
3. 如申請專利範圍第1項所述之一種具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統，其中前述之自動進樣裝置主要包含：連續取樣模式及定體積分段取樣模式以進行樣品之進樣過程。
4. 如申請專利範圍第3項所述之一種具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統，其中前述定體積分段取樣模式之自動進樣裝置主要係包含：一幫浦及一注射器。
5. 如申請專利範圍第3項所述之一種具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統，其中前述連續取樣模式之自動進樣裝置係可透過微透析方式 (Microdialysis) 連續取樣。
6. 如申請專利範圍第4項所述之一種具有晶片式電泳裝置



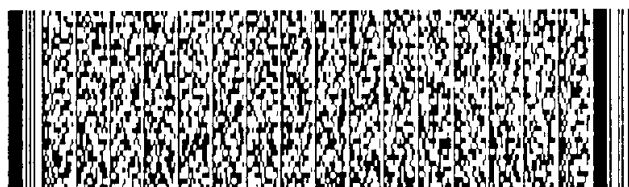
六、申請專利範圍

之樣品分析系統，其中前述之幫浦係一注射針幫浦 (syringe pump)。

7. 如申請專利範圍第4項所述之一種具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統，其中前述之注射器具有可替換不同體積之樣品填充槽。
8. 如申請專利範圍第1項所述之一種具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統，其中前述之偵測單元係一光學偵測單元。
9. 如申請專利範圍第8項所述之一種具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統，其中前述之光學偵測單元係一螢光偵測單元。
10. 如申請專利範圍第9項所述之一種具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統，其中前述之螢光偵測單元主要係包含：

一光源、一透鏡、一激發濾片 (Excitation filter)、一分光鏡 (Dichoric mirror)、一放射濾片 (Emission filter)、一針孔 (pinhole) 及一光電倍增管。

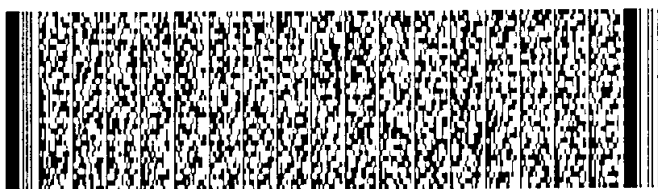
11. 如申請專利範圍第10項所述之一種具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統，其中前述之光源係一汞燈。
12. 如申請專利範圍第10項所述之一種具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統，其中前述之透鏡係一凸透鏡。
13. 如申請專利範圍第12項所述之一種具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統，其中前述之凸透鏡係將光線聚焦之



六、申請專利範圍

用。

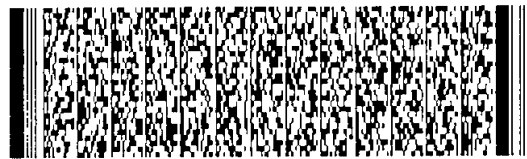
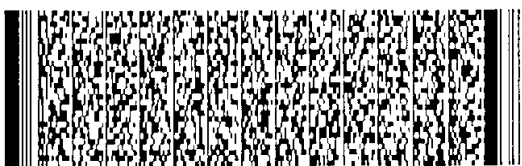
14. 如申請專利範圍第1項所述之一種具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統，其中前述之偵測單元所偵測之偵測點位置係設定於分離槽上介於連接槽與分離槽之交叉點與分離槽末端接地端之間。
15. 如申請專利範圍第1項所述之一種具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統，其中前述之訊號處理單元係一電腦。
16. 如申請專利範圍第1項所述之一種具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統，其中前述之電源供應器係可由前述訊號處理單元控制或直接由人工操作輸出之電壓大小。
17. 如申請專利範圍第1項所述之一種具有晶片式電泳裝置之樣品分析系統，其中前述之訊號擷取單元係將前述擷取之樣品訊號由類比訊號轉換成數位訊號。
18. 一種晶片式電泳裝置，係用於樣品分析系統，主要包含：
 - 一自動進樣裝置，係提供樣品填充或導入之用；
 - 一晶片，係提供前述樣品進樣及分離之用；及
 - 一電源供應器，係提供一電壓於前述晶片，用以分離前述樣品。
19. 如申請專利範圍第18項所述之一種晶片式電泳裝置，其中前述之流動式進樣裝置係為一動力驅動之流動式自動進樣裝置。
20. 如申請專利範圍第18項所述之一種具有晶片式電泳裝置



六、申請專利範圍

置之樣品分析系統，其中前述之自動進樣裝置主要包含：連續取樣模式及定體積分段取樣模式以進行樣品之進樣過程：

21. 如申請專利範圍第18項所述之一種晶片式電泳裝置，其中前述之定體積分段取樣模式之自動進樣裝置主要係包含：一幫浦及一注射器。
22. 如申請專利範圍第21項所述之一種晶片式電泳裝置，其中前述之幫浦係一注射針幫浦（syringe pump）。
23. 如申請專利範圍第21項所述之一種晶片式電泳裝置，其中前述之注射器具有可替換不同體積之樣品填充槽。
24. 如申請專利範圍第18項所述之一種晶片式電泳裝置，其中前述之電源供應器係可由前述訊號處理單元控制或直接由人工操作輸出之電壓大小。
25. 一種晶片，係用於晶片式電泳裝置，係包含：
 - 一上板，其上具有複數孔洞；及
 - 一下板，其上具有至少一個進樣槽、至少一個分離槽及至少一個連接槽，前述進樣槽、分離槽及連接槽之每一槽兩端係分別對應前述上板其中一孔洞。
26. 如申請專利範圍第25項所述之一種晶片式電泳裝置，其中前述下板之連接槽係與前述進樣槽與分離槽分別交叉以連接前述進樣槽與分離槽。
27. 如申請專利範圍第25項所述之一種晶片式電泳裝置，其中前述複數孔洞係貫穿前述晶片之上板。
28. 如申請專利範圍第25項所述之一種晶片式電泳裝置，



六、申請專利範圍

其中前述複數孔洞係包含：一進樣孔、一廢液排出口及複數個孔洞係用為電極置放及液體儲存槽。

29. 如申請專利範圍第25項所述之一種晶片式電泳裝置，

其中前述進樣槽係用為樣品流入之用。

30. 如申請專利範圍第25項所述之一種晶片式電泳裝置，

其中前述分離槽係提供樣品分離之用。

31. 如申請專利範圍第25項所述之一種晶片式電泳裝置，

其中前述連接槽係提供樣品由進樣槽導入分離槽過程中之連接管道。

32. 如申請專利範圍第28項所述之一種晶片式電泳裝置，

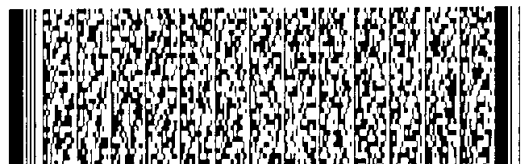
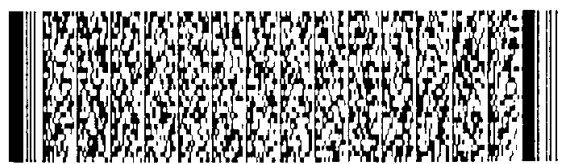
其中前述進樣孔係位於進樣槽之一端，前述廢液排出孔係位於分離槽之另一端。

33. 如申請專利範圍第25項所述之一種晶片式電泳裝置，

其中前述晶片之上板與下板係利用氫氟酸或其他具有相同功效之技術相結合。

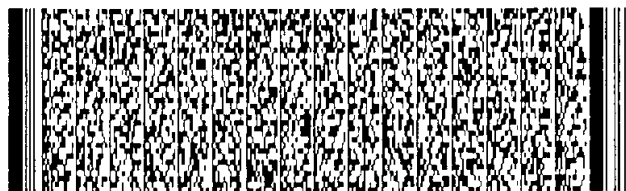
34. 一種物質表面之衍生化方法，其主要包含下列步驟：

1. 以一定濃度之氫氧化鈉清洗物質表面；
2. 以蒸餾水沖洗前述物質表面；
3. 以丙酮淋洗前述物質表面後置於適當溫度下烘乾；
4. 以甲苯淋洗前述物質表面；
5. 將一特定濃度之溶於甲苯之三甲基二氯矽烷 (TMCS) 導入前述物質表面上，並於特定溫度下持續反應一段時間；



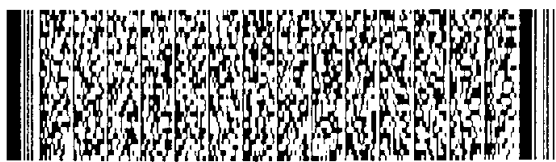
六、申請專利範圍

6. 以甲苯淋洗前述物質表面後將前述物質表面填充甲醇靜置一段時間；
 7. 分別以甲醇、甲苯及丙酮淋洗前述物質表面；及
 8. 最後在適當溫度下烘乾前述物質表面。
35. 如申請專利範圍第34項所述之一種物質表面之衍生化方法係用於具有矽醇 (Si-OH) 表面材質之物質之衍生化方法。
36. 如申請專利範圍第35項所述之一種物質表面之衍生化方法，其中前述之具有矽醇 (Si-OH) 表面材質之物質為晶片或毛細管。
37. 如申請專利範圍第34項所述之一種物質表面之衍生化方法，其中步驟1所述之氫氧化鈉濃度為1當量濃度(N)。
38. 如申請專利範圍第34項所述之一種物質表面之衍生化方法，其中步驟3所述之適當溫度為 $60\sim 80^{\circ}\text{C}$ 。
39. 如申請專利範圍第38項所述之一種物質表面之衍生化方法，其中前述之適當溫度為 80°C 。
40. 如申請專利範圍第34項所述之一種物質表面之衍生化方法，其中步驟5所述之特定濃度為10%溶於甲苯之三甲基二氯矽烷。
41. 如申請專利範圍第34項所述之一種物質表面之衍生化方法，其中步驟5所述之三甲基二氯矽烷可替換為二甲基二氯矽烷或其他具有相同功效之化合物。

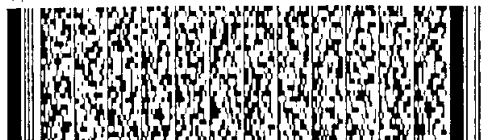


六、申請專利範圍

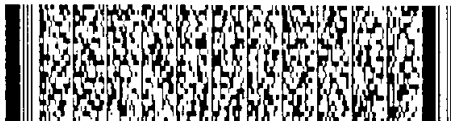
42. 如申請專利範圍第41項所述之一種物質表面之衍生化方法，其中前述之二甲基二氯矽烷濃度為10%溶於甲苯之二甲基二氯矽烷。
43. 如申請專利範圍第34項所述之一種物質表面之衍生化方法，其中步驟5所述之特定溫度為80℃，反應時間為60分鐘。
44. 如申請專利範圍第34項所述之一種物質表面之衍生化方法，其中步驟6所述之時間為5分鐘。
45. 如申請專利範圍第34項所述之一種物質表面之衍生化方法，其中步驟8所述之適當溫度為60-80℃。
46. 如申請專利範圍第45項所述之一種物質表面之衍生化方法，其中前述之適當溫度為80℃。
47. 如申請專利範圍第34項所述之一種物質表面之衍生化方法，其主要目的係避免樣品吸附於物質表面。
48. 如申請專利範圍第34項所述之一種物質表面之衍生化方法，前述之物質表面係指晶片之進樣槽之槽壁。



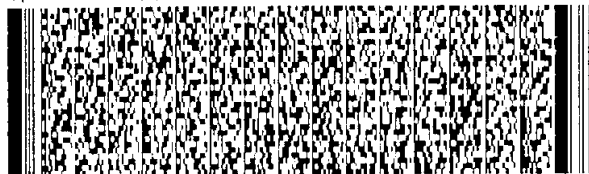
第 1/27 頁



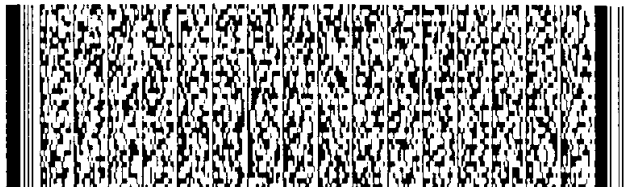
第 2/27 頁



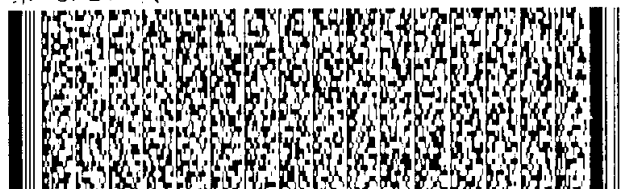
第 3/27 頁



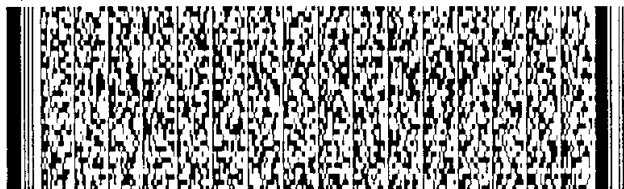
第 5/27 頁



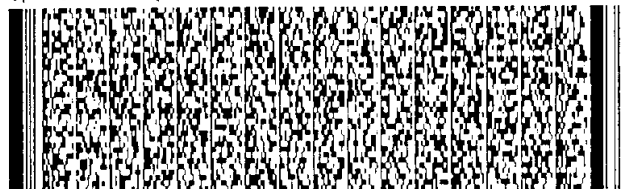
第 5/27 頁



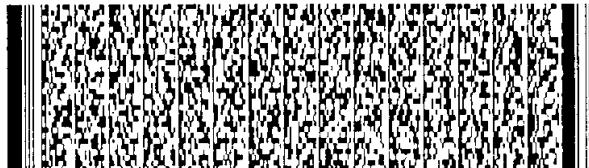
第 6/27 頁



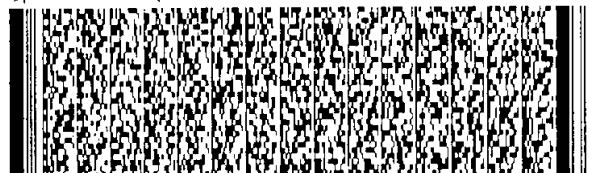
第 6/27 頁



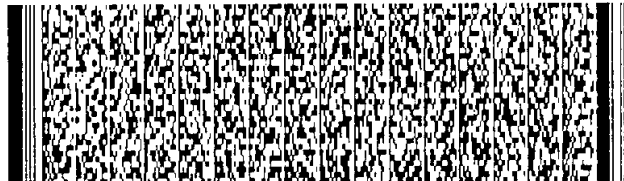
第 7/27 頁



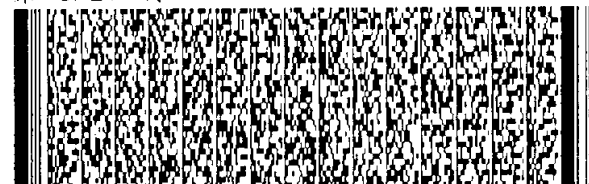
第 7/27 頁



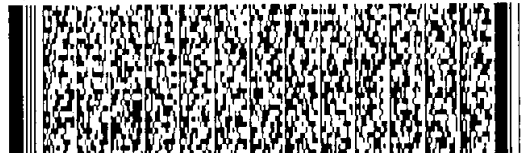
第 8/27 頁



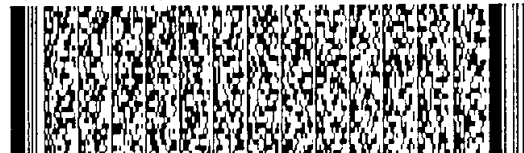
第 9/27 頁



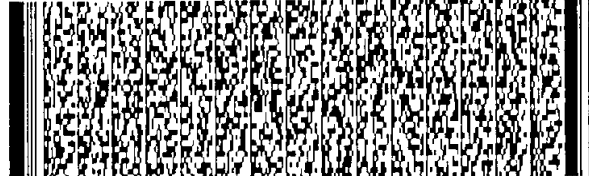
第 10/27 頁



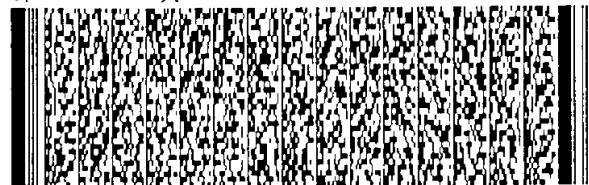
第 10/27 頁



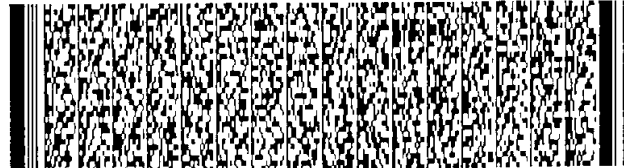
第 11/27 頁



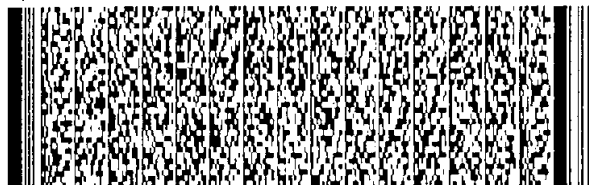
第 11/27 頁



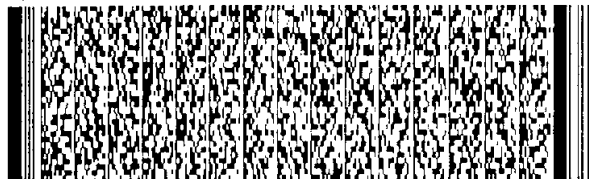
第 12/27 頁



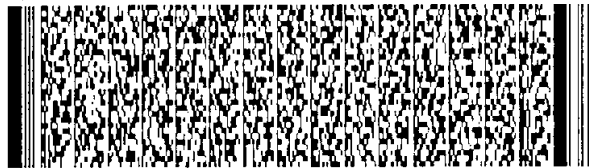
第 12/27 頁



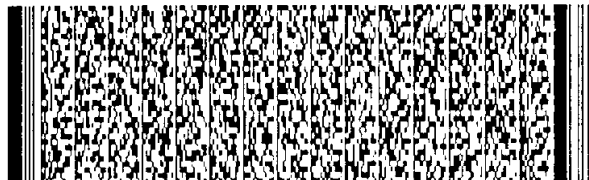
第 13/27 頁



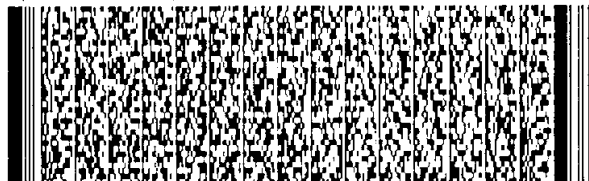
第 14/27 頁



第 15/27 頁



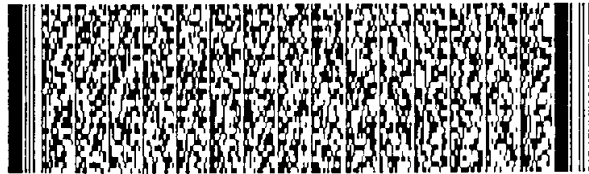
第 16/27 頁



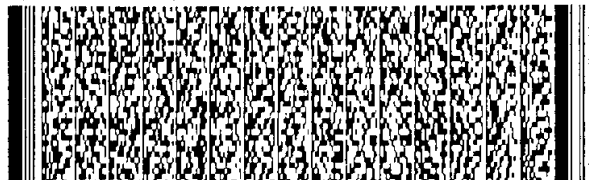
第 17/27 頁



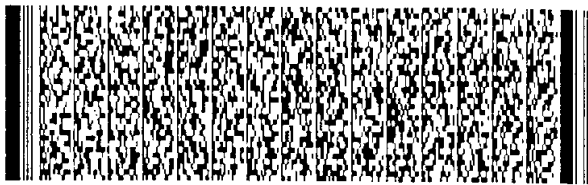
第 18/27 頁



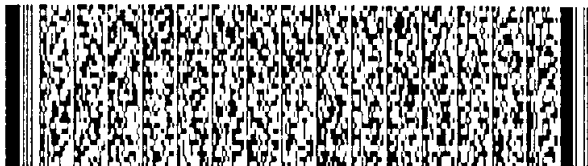
第 19/27 頁



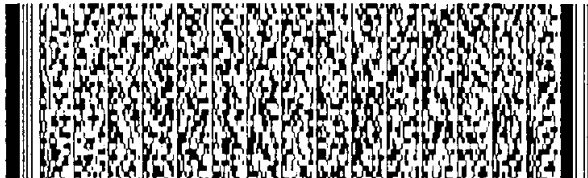
第 13/27 頁



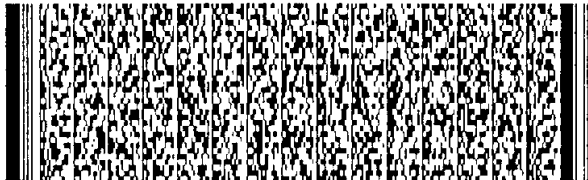
第 14/27 頁



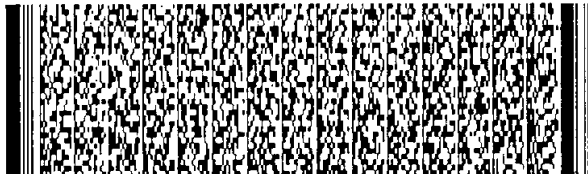
第 15/27 頁



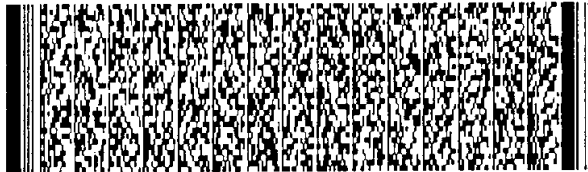
第 16/27 頁



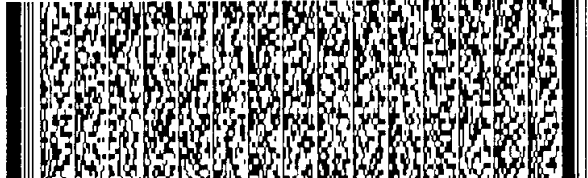
第 17/27 頁



第 18/27 頁



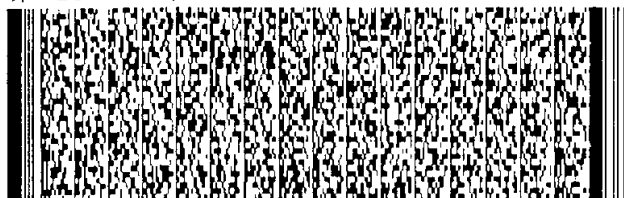
第 19/27 頁



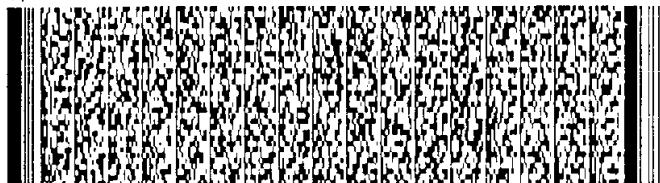
第 20/27 頁



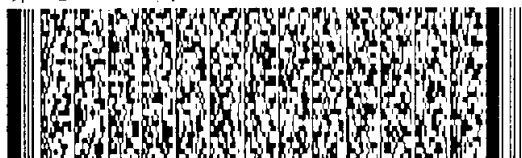
第 21/27 頁



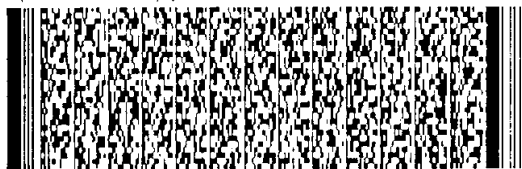
第 23/27 頁



第 24/27 頁



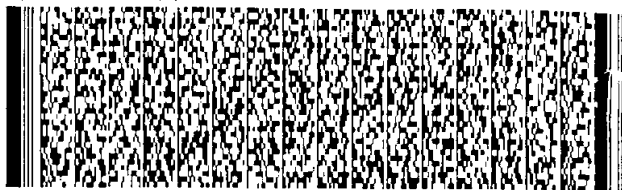
第 25/27 頁



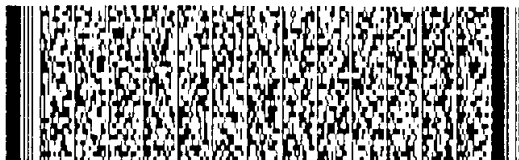
第 27/27 頁



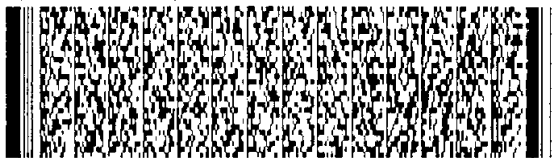
第 22/27 頁



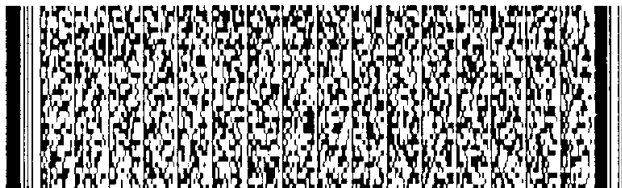
第 24/27 頁

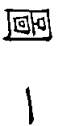


第 25/27 頁

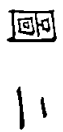


第 26/27 頁





一



11

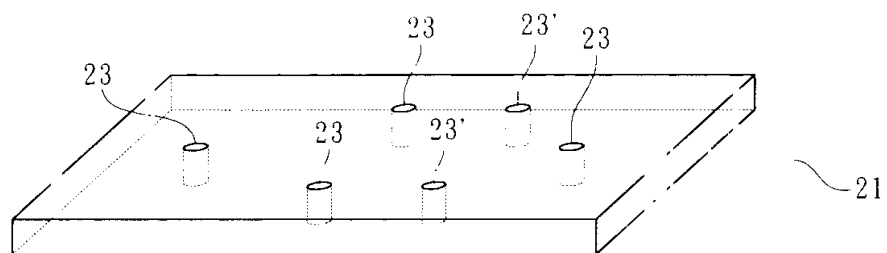


圖 三 (A)

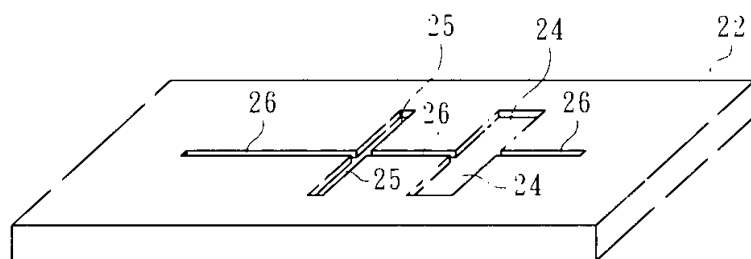
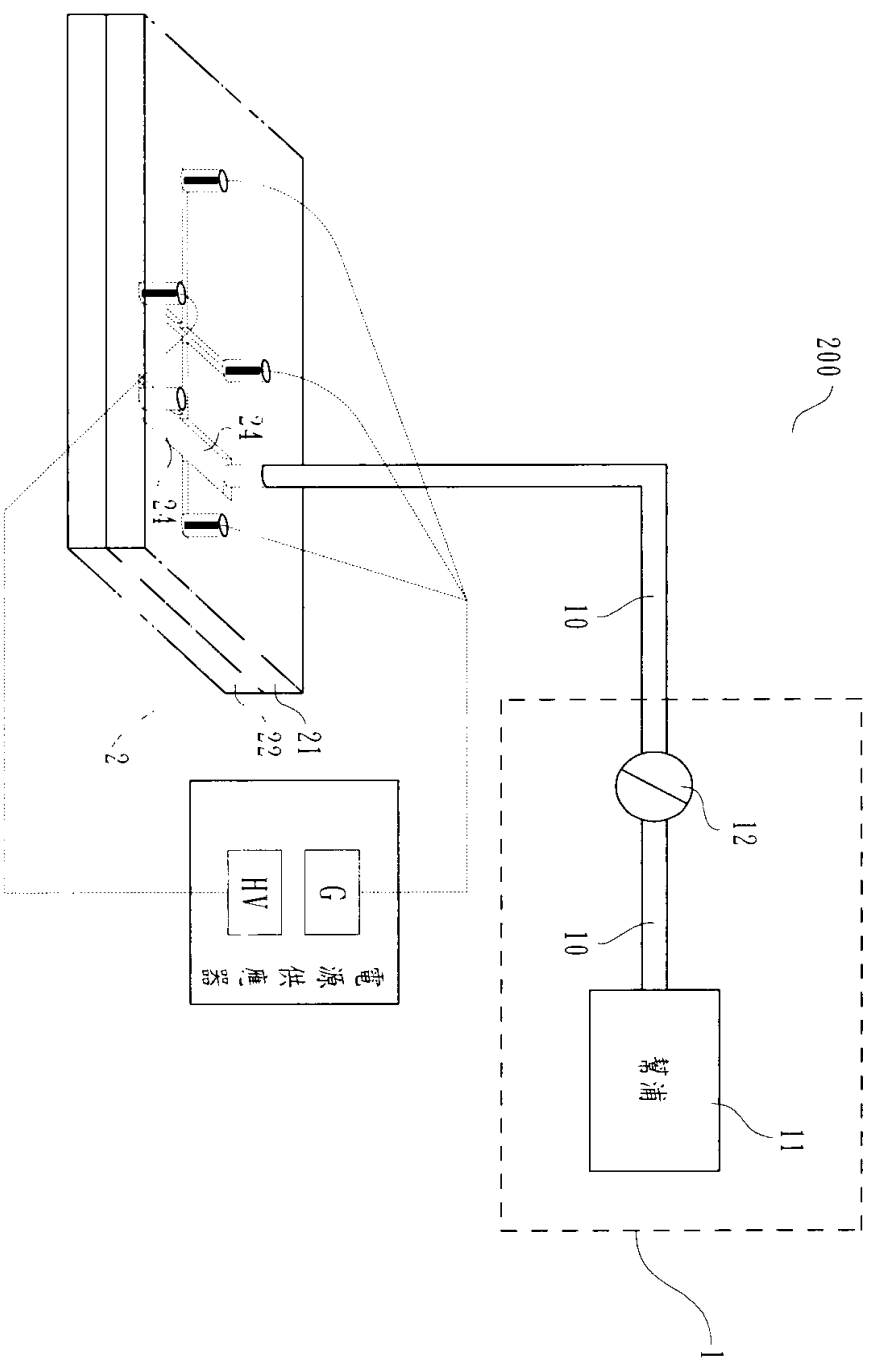


圖 三 (B)



圖四

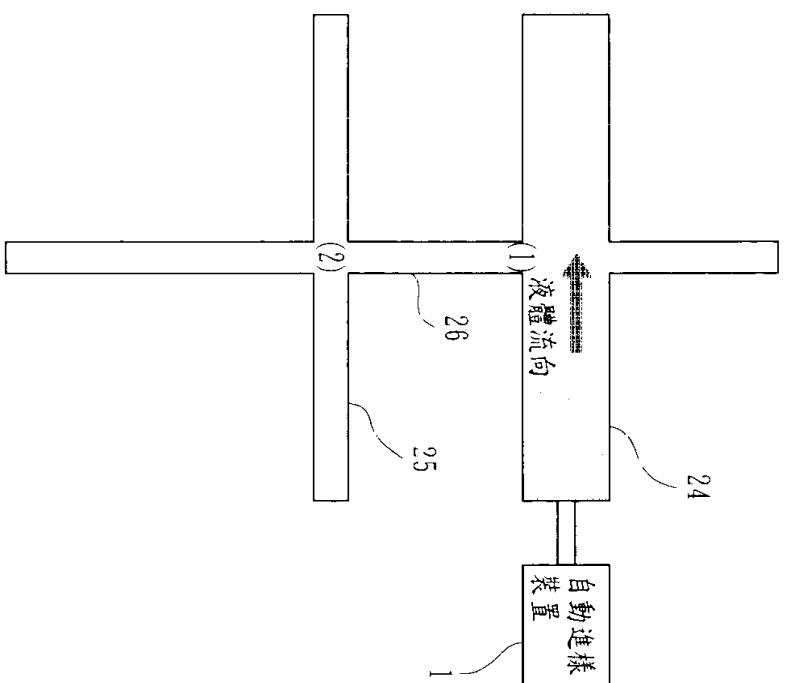


圖 五 (A)

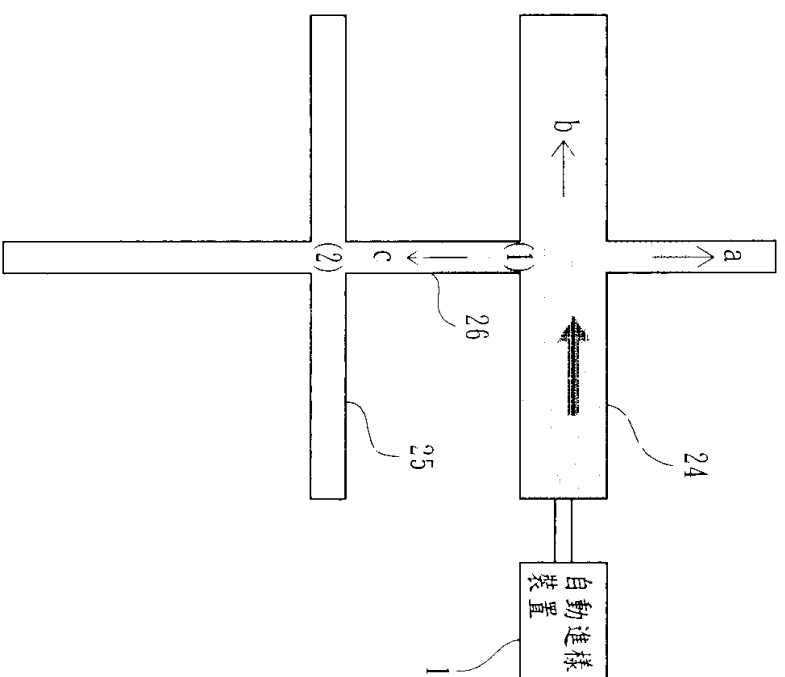


圖 五 (B)

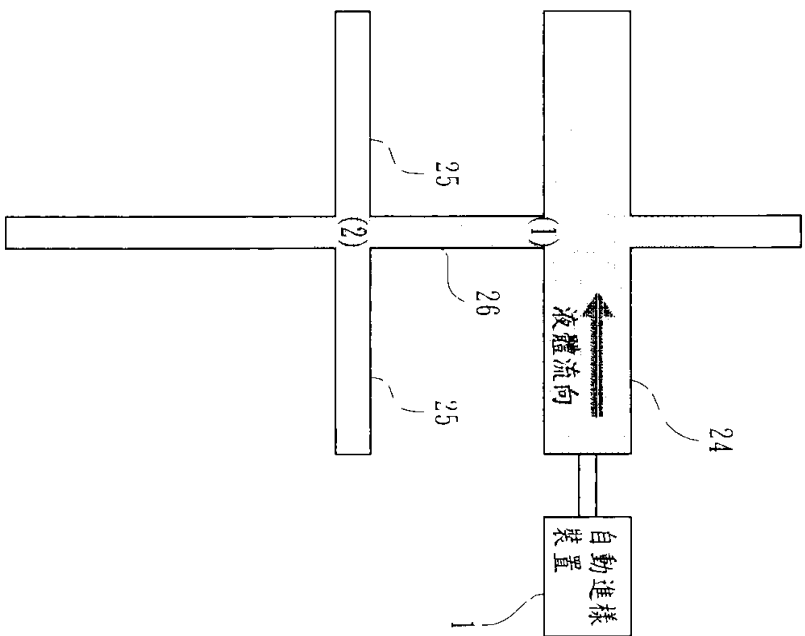


圖 五 (C)

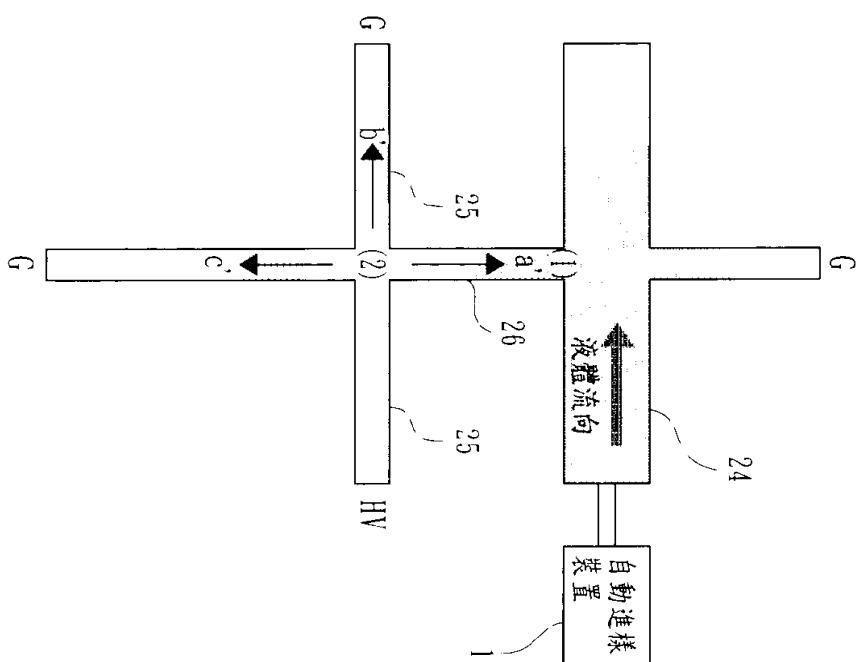
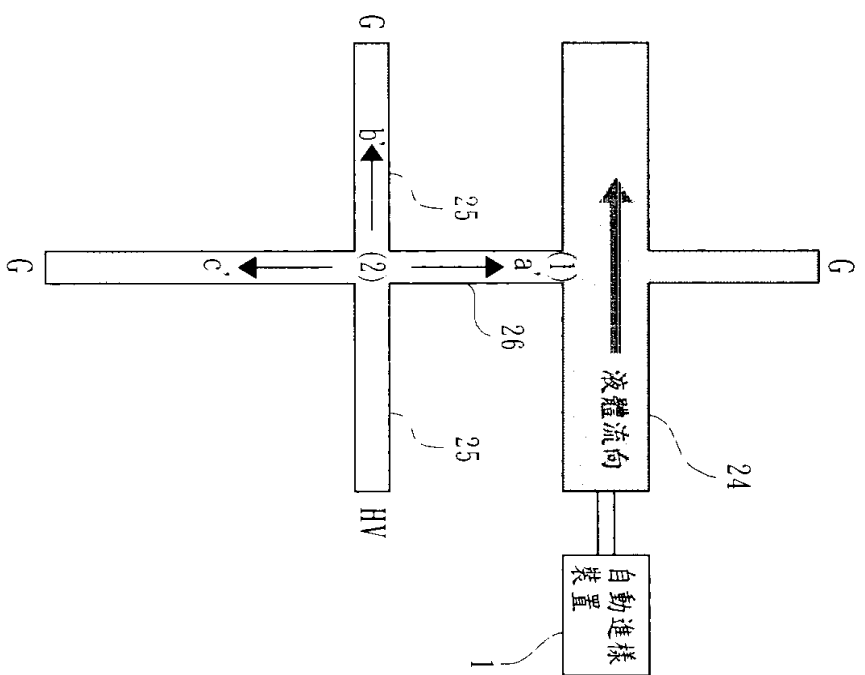
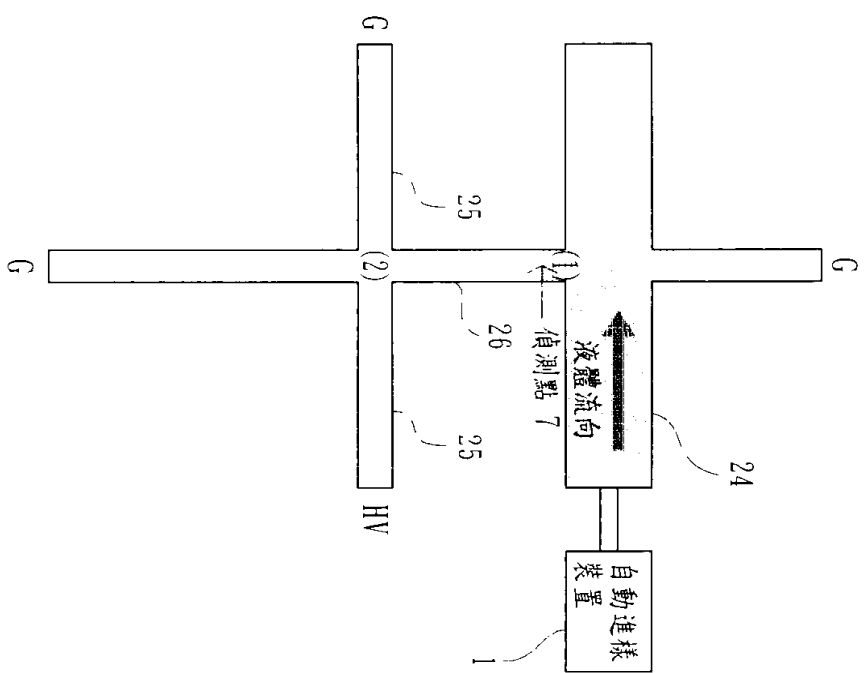


圖 六 (A)



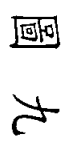
圖六 (B)



圖七

液體流速 (μL/min)	臨界抑制電壓(KV)
10	1.95
7	1.75
5	1.15
4	0.87
3	0.76
2	0.50
1	0.35

圖 八



九

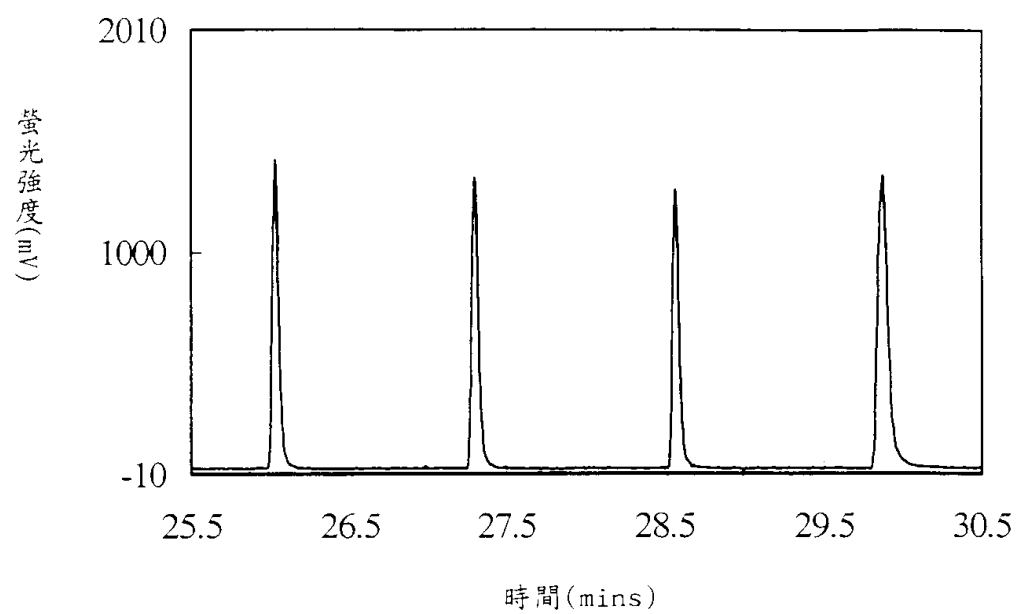


圖 十

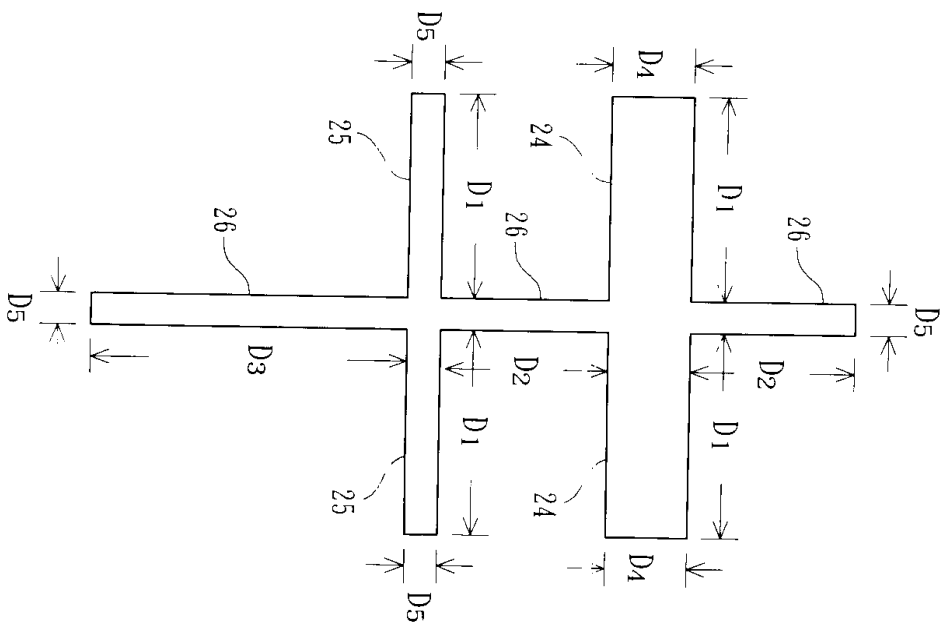


圖 十一

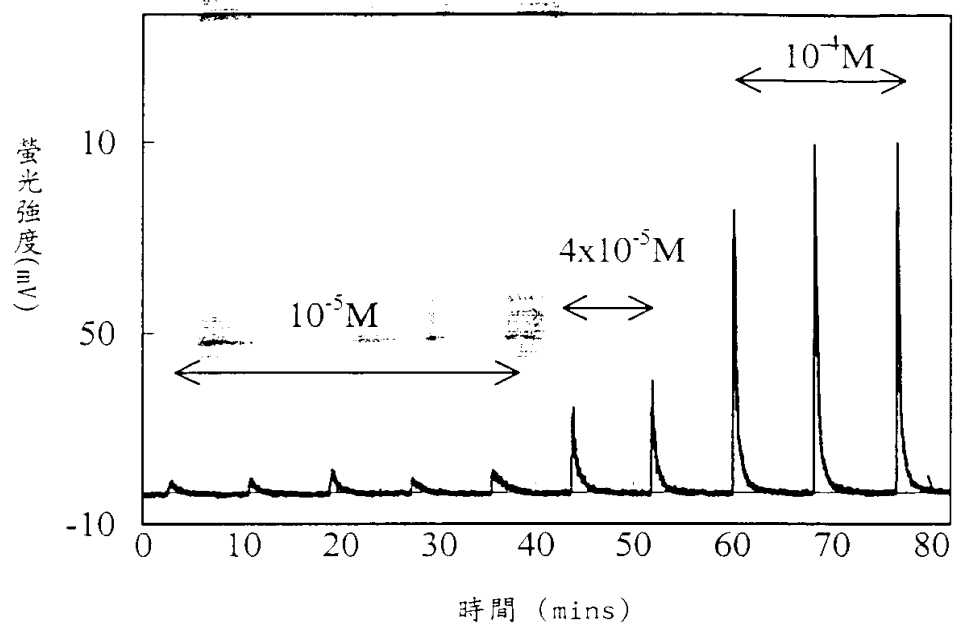


圖 十二

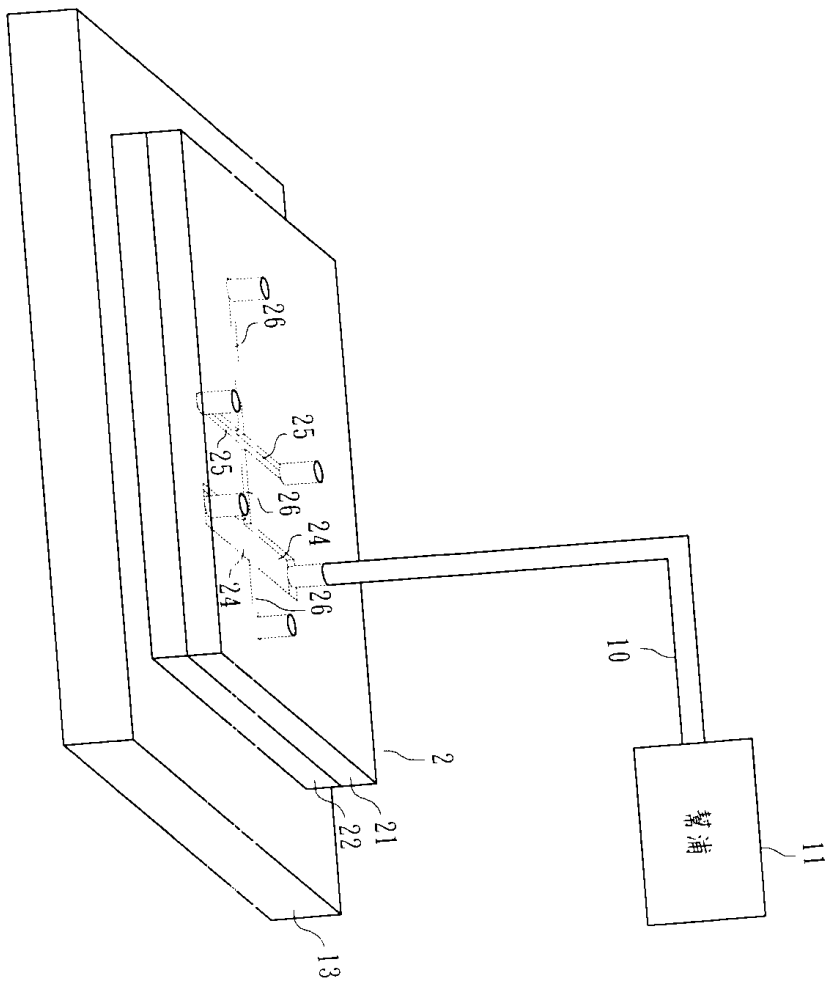


圖 十三

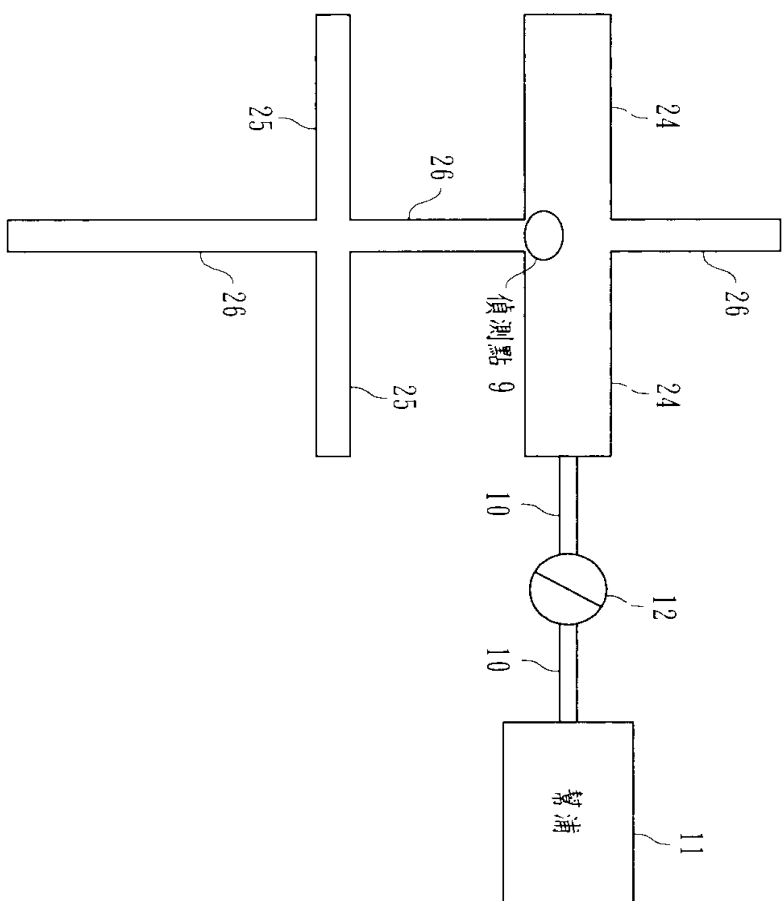
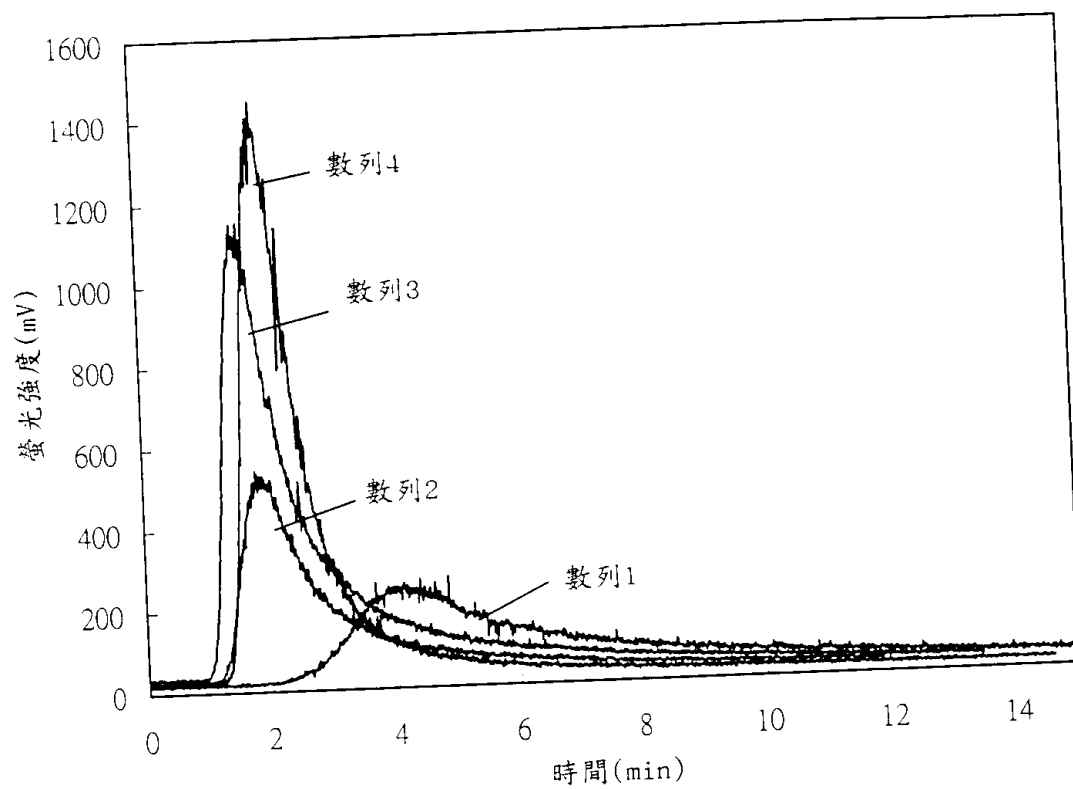


圖 十四



圖十五